

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1971

N°
18

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Monsieur JOURNÉ Olivier

né le 19 Septembre 1944 à AIGNAN (Gers)

Présentée et soutenue publiquement le

15 DEC. 1971

Accidents des neuroleptiques
chez les enfants

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Monsieur JOURNÉ Olivier

né le 19 Septembre 1944 à AIGNAN (Gers)

Présentée et soutenue publiquement le

Accidents des neuroleptiques
chez les enfants

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE

Centre Universitaire d'Angers

-----0000-----

F A C U L T E M I X T E

de M E D E C I N E et de P H A R M A C I E d' A N G E R S

-----0000-----

Section Médecine : Rue Haute de Reculée

Section Pharmacie : 16, Bd Daviers

-----0000-----

DOYEN	:	M. RENIER	
ASSESSEURS	:	M. GERMAIN	(Phcie)
		M. DESNOS	(Méd.)
		M. PILLET	(Méd.)
		Melle QUERO	(Phcie)

-----0000-----

DOYEN HONORAIRE	:	M. ROUCHY
PROFESSEURS HONORAIRES	:	M. AMSLER
		M. DAVID
		M. HY
		M. ROUSSEAU
		M. MARTIN

-----0000-----

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chilique
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique & Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MENARD	Hygiène et Méd. Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clin. Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clin. Médicale A
REBEL	Histologie-embryologie
RENIER	Clin. Rhumatologique
ROUCHY	Clin. Gynécologique et Obstétric.
ROGNON	Pathologie chirurgicale
SIMARD	Anatomie Pathologique

PROFESSEUR TITULAIRE A TITRE PERSONNEL

M. HOCQUET

Parasitologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

BONNIOT

Clin. Médicale B

JOUBAUD

Méd. Générale et Expérим.

PERTUS

Urologie

PARSY

O.R.L.

TADEI

Méd. Générale et Cardiologie

AGREGES

GODLEWSKI

Neurologie

TESTARD

Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ALLAIN

Pharmacologie

AUGEREAU

Pharmacodynamie

BREGEON

Rhumatologie

CAYEUX

Bactériologie

CARON

Electroradiologie

Mme CAVELLAT

Anesthésie-Réanimation

MM. CAVELLAT J.F.

Anesthésie-Réanimation

COULLAUD

Physiologie

DESNOS

O.R.L. Endoscopie

EMILE

Neurologie

FRESNEAU

Médecine Interne

GIRAULT

Biochimie Médicale

GROSIEUX

Gynéco-Obstétrique

HUREZ

Hématologie-Immunologie

HUYGHUES-DESPOINTES

Biochimie Médicale

LARRA

Histologie-Embryologie

LARGET-PIET

Pédiatrie Génétique

LE LIRZIN

Gynécologie-Obstétrique

PILLET

Anatomie

PILLOT

Bactériologie

PLANE

Chirurgie Générale

Mlle PRELOT

Physiologie-Zoologie

Mlle QUERO

Microbiologie

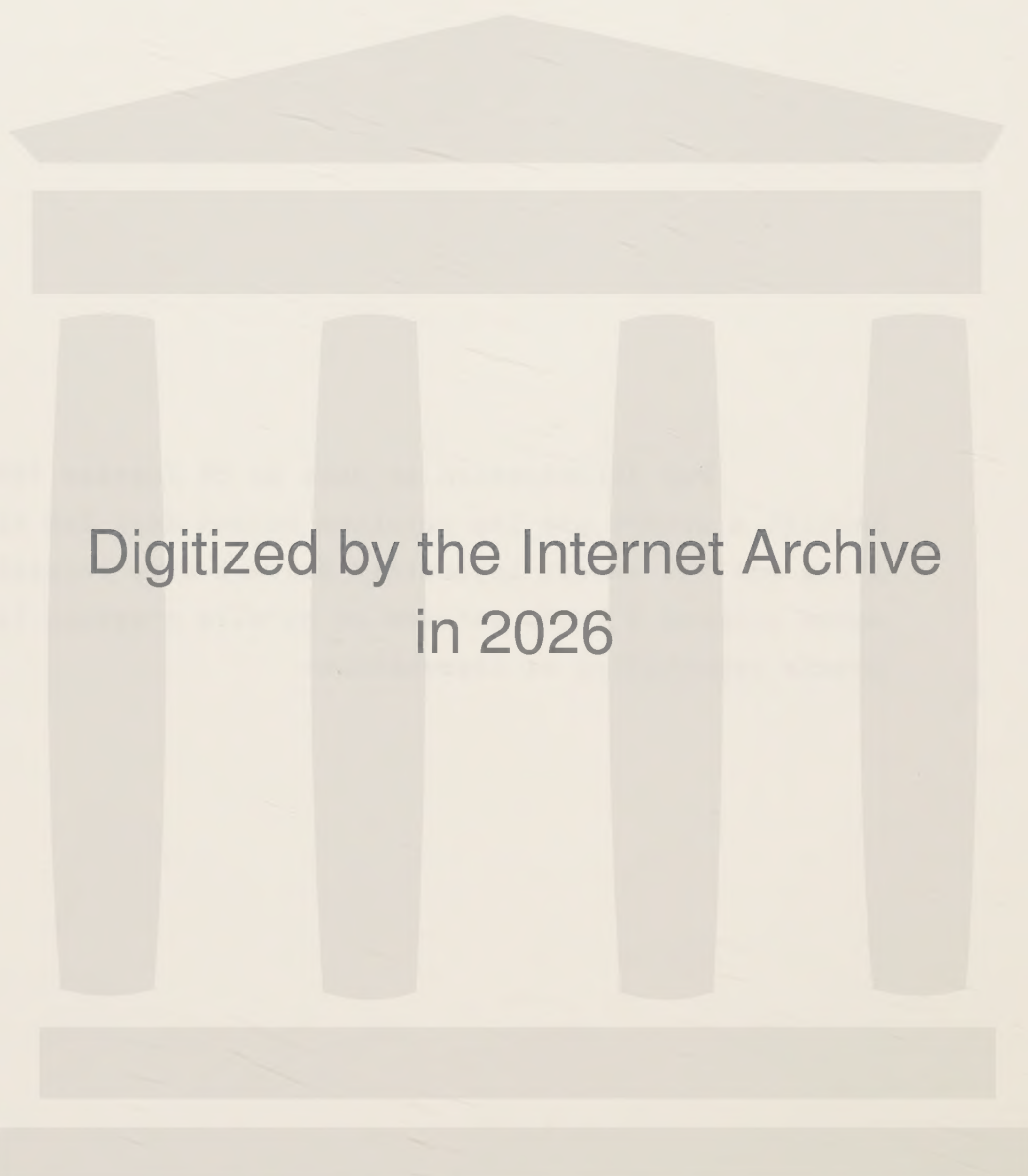
M. RIBERI

Médecine Interne

Mme SCHNITZLER

Dermatologie-Vénérologie

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545912_0022

- A ma femme et à mes enfants :

Avec toute ma tendresse

- A mes parents

dont l'exemple et l'affection
m'ont toujours guidé et à qui
je dois tout
Avec toute mon affection

- A mes frères et soeur

- A mes beaux-parents

- A tous mes amis

- A Monsieur le Professeur R. DELAITRE

- Professeur de Clinique Médicale Infantile
à la Faculté de Médecine d'Angers

- Médecin des Hôpitaux

- Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la Présidence
de cette Thèse. Dans son Service, j'ai trouvé le matériel de
ce Travail.

En témoignage de ma profonde et très respectueuse amitié.

- A Monsieur le Docteur VAUCLIN

Chirurgien des Hôpitaux

Avec mon respectueux attachement.

- A Monsieur le Docteur EMILE

- Maître de Conférence agrégé de
Neurologie
- Médecin des Hôpitaux

- A Monsieur le Docteur BONHOMME

- Médecin des Hôpitaux
- Chargé de cours dans le Chaire de
Thérapeutique
- Chef du service des Maladies
Infectieuses, de Réanimation Médicale
et de Toxicologie clinique

qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir faire partie du

Jury de cette thèse.

- A Monsieur le Professeur Agrégé Cl. GUILMET

- Chef du département d'Anesthésiologie
du centre Hospitalo-Universitaire de
SAINT-ANTOINE

Il me prodigue son conseil et son enseignement, me persuadant
par son exemple que l'Anesthésie est d'abord une science
humaine.

En témoignage de mon respectueux attachement.

- A Monsieur le Docteur FOSSEY

- Chef de Clinique Médicale Infantile
de l'Hôpital d'Angers

Il m'a guidé dans ce travail.

- A mes Maîtres dans l'externat :

- Monsieur le Professeur NASILLEAU

- Monsieur le Professeur FRESSINAUD MASDEFEIX

- Monsieur le Professeur TADEI

- Monsieur le Professeur ROUCHY

Pour l'enseignement précieux qu'ils m'ont prodigué durant
mes années d'étude.

INTRODUCTION

L'utilisation des psychotropes est de plus en plus fréquente en médecine courante. Ces drogues, peuvent se classer en:

- Neurosédatifs, qui eux-mêmes se subdivisent en:
 - . Tranquillisants,
 - . Neuroleptiques,
 - . Hypnotiques.
- Thymoanaleptiques ou antidépresseurs.
- Les Psychodysleptiques ou Hallucinogènes.

Ce sont les Neuroleptiques qui ont retenu notre attention, car outre leur emploi en psychiatrie dans les établissements spécialisés, ils sont de plus en plus prescrits pour divers troubles du comportement, et si, dans la grande majorité des cas ils sont parfaitement tolérés, il arrive avec une fréquence non négligeable qu'ils soient responsables d'accidents d'intolérance.

Le syndrome pseudo-parkinsonien qu'ils provoquent lorsqu'ils sont administrés pendant longtemps à dose importante, est bien classique, à telle enseigne que l'on associe presque systématiquement des antidotes. Par contre, les accidents aigus, moins classiques, méritent d'être connus parce qu'ils peuvent survenir indépendamment de l'ancienneté du traitement et de la posologie, on peut même observer dès la première prise médicamenteuse, et ils réalisent un tableau spectaculaire, exceptionnellement dramatique, mais qui affole l'entourage.

Nous avons eu l'occasion de recueillir plusieurs observations d'enfants admis dans le Service de Clinique Médicale Infantile du Professeur DELAITRE, avec un diagnostic erroné, c'est ce qui nous a donné l'idée de ce Travail.

Après un essai de classification des neuroleptiques, nous rapporterons nos observations que nous comparerons à celles de la Littérature. Nous étudierons ensuite comment se présentent en clinique les divers accidents des neuroleptiques, tant les accidents aigus que nous avons pu observés, que les accidents survenant lors des traitements au long cours dont nous emprunterons les observations à plusieurs publications. Après avoir passé en revue les diverses tentatives d'explication étiopathogénique, nous aborderons le problème thérapeutique.

-:-:-:-:-

LISTE DES NEUROLEPTIQUES
ET CLASSIFICATION

Les neuroleptiques sont à l'heure actuelle parfaitement individualisés et codifiés. Selon la classification de DELAV et DENICKER, les neuroleptiques sont des psychotropes qui doivent requérir obligatoirement les cinq propriétés suivantes :

- Action sédative d'origine centrale, ne devant jamais aboutir au sommeil,
- Diminution de l'agilité, de la motricité, de la curiosité et de l'agressivité des animaux d'expérience,
- Action antipsychotique majeure,
- Point d'action préférentiellement souscortical et dépression réticulaire diffuse.
- Effets secondaires diencéphaliques avec syndrome extra-pyramidal.

On distingue quatre grands groupes de neuroleptiques classés selon leur formule chimique :

1) - LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE ET STRUCTURE APPARENTEE /

- L'acepromazine	:	PLEGICIL °
- L'alimemazine	:	THERALENE °
- La diéthazine	:	DIPARCOL °
- La dixyrazine	:	ESUCOS °
- L'éthylisobutrazine	:	SERGETYL °
- La lévomepromazine	:	NOZINAN °
- La méthopromazine	:	MOPAZINE °
- La perphénazine	:	TRILIFAN °
- La propériciazine	:	NEULEPTIL °
- La propiomazine	:	DOREVAN °

. Les produits fluorés

- La fluphénazine : MODITEN °
- La trifluopérazine : TERFLUZINE °
- La triflupromazine : PSYQUIL °

. Les produits chlorés

- La chlorproethazine : NEURIPLEGE °
- La chlorpromazine : LARGACTIL °
- Le chlorprotixène : TARACTAN °
- La prochlorpémazine : TEMENTIL °

. Les produits soufrés

- Le prothipendyl : DOMINAL °
- La thiethylpérazine : TORECAN °
- La thiopropérazine : MAJEPTIL °
- La thioridazine : MELLERIL °

2) - LES DERIVES DE LA BUTYROPHENONE /

- Le benpéridol : FRENACTIL °
- Le dropéridol : DROLEPTAN °
- La fluanisone : SEDALANDE °
- L'halopéridol
- Le tripéridol
- Le R 3345 - Pipampérone (DIPIPERON °)

3) - LES RESERPINIQUES /

- Les extraits totaux de rauwolfia : l'EURAULFIA °
le SARPAGAN °
- La réserpine : l'ascorbate de réserpine
le SERPASIL °

4) - LES DIBENZOTHIADIAZEPINES /

La clothiapine : l'ETUMINE °

L'apparition permanente de nouveaux produits issus des laboratoires, fait que cette liste ne peut être exhaustive ; nous y trouvons néanmoins la plupart de ceux qui sont commercialisés en France.

-:-:-:-:-

OBSERVATIONS

Nous allons maintenant dans un second chapitre rappeler quelques observations d'accidents provoqués par les neuroleptiques.

Tout d'abord, celles du Service de Pédiatrie du Professeur DELAITRE à Angers.

P R E M I E R E O B S E R V A T I O N : Marie-Elizabeth D...

douze ans, est admise pour "attitude très particulière de nuque en arrière, fixité du regard, état figé de tout le corps".

La conscience est normale, l'examen neurologique également. L'interrogatoire apprend qu'elle reçoit du R 1625 (Halopéridol) depuis quelques jours pour troubles caractériels. Malheureusement, on ne peut préciser la posologie, ni la date exacte du début du traitement. Au bout de quelques heures, les symptômes sont atténués, le comportement est normal, l'enfant quitte le service.

D E U X I E M E O B S E R V A T I O N : Jacques J...,

dix ans, entre à l'hôpital avec le diagnostic de "troubles neuro-psychiques aigus". Le douze, il consulte en ville pour difficultés scolaires et énurésie et il commence un traitement de Clotiapine (ETUMINE °) ; 3 comprimés à 40 mg par jour et de chlórdiazepoxide (LIBRIUM °), 3 comprimés à 5 mg par jour. Le 13, il se plaint de douleurs abdominales.

Le 14, les troubles débutent subitement à l'école : il est somnolent, il bave et il présente une attitude bizarre du cou, tête tournée en permanence vers la gauche.

Dans le service, l'examen neurologique est normal et Jacques répond normalement aux questions. Les troubles disparaissent spontanément en quelques heures.

T R O I S I E M E O B S E R V A T I O N : Stéphane G...

4 ans, nous arrive en urgence dans la nuit du 23 au 24 février 1969 pour accès d'hypertonie, tremblements et pleurs.

Les troubles ont débuté brutalement le 23 vers 17 heures. L'enfant dit qu'il est fatigué, il rejette sa tête en arrière, pleure et tremble de manière incoercible pendant une quinzaine de minutes, il est alors très raide, il a le regard fixe. Les crises se succèdent à intervalles réguliers toutes identiques ; entre les crises la conscience est normale ainsi que l'examen neurologique.

La recherche de toxiques dans les urines montrera une réaction douteuse pour le groupe des Phénothiazines.

Il faudra questionner plusieurs fois les parents avant d'apprendre que l'enfant a "joué" avec les médicaments que prenait sa maman, de la Chlorpronazine (LARGACTIL °) et de la Fluphénazine (MODITEN °). Lequel a-t-il avalé ? A quelle dose ? A priori, il n'a pas dû en absorber beaucoup, puisqu'il ne présentait pas d'hypersomnie.

L'évolution se fera en 48 heures vers la guérison.

Q U A T R I E M E O B S E R V A T I O N : Michel C...

11 ans, est adressé par son médecin le 5 juin 1969 pour "état de mal épileptique ayant résisté à 3 injections de 4 cg de Gardéнал.

En fait, Michel est conscient, il est hypertonique, animé de tremblements, il rejette sa tête en arrière et présente une révulsion oculaire mais il ne convulse pas et l'examen neurologique est normal.

On lui administre une demi-ampoule de PHENERGAN °, par voie intramusculaire. Les troubles ne se renouvellent pas.

Débile moyen, comitial et agité, l'enfant recevait depuis une semaine, outre son Gardéнал, un traitement de Thioridazine (MELLERIL °) et de R 1625 (HALOPERIDOL) dont on n'a pas pu préciser les doses. Ce traitement

en remplaçait un autre de Fluphénazine (MODITEN °) puis d'Acépromazine (PLEGICIL °) qui avait été suivi sans incident.

C I N Q U I E M E O B S E R V A T I O N : Jacques C...
=====

2 ans, est hospitalisé pour "suspicion de crise convulsive" le 18 décembre 1970. Le 17 au matin, l'enfant est bizarre, grognon et fatigué mais c'est le 18, vers 16 heures, que surviennent des crises stéréotypées qui associent :

- raidissement en opisthotonos,
- pieds en équin,
- bras fléchis,
- doigts en hyperflexion,
- tremblements,
- hurlements,
- somnolence marquée.

On peut vaincre l'hypertonie mais les stimulations favorisent les accès. Dans l'intervalle des crises, on note des phases de tachycardie paroxystique, entrecoupées de bradycardie. L'enfant est mis en observation sans traitement, les manifestations pathologiques s'atténuent peu à peu, et le 21, le comportement est normal.

L'interrogatoire ne retrouvait pas d'autre prise thérapeutique qu'un médicament contre la grippe, administré à titre préventif. Nous nous sommes fait apporter l'ordonnance et le flacon : le médecin avait écrit MADRIBON ° et le pharmacien avait lu MODITEN ° (Fluphénazine).

Jacques avait donc reçu une cuillerée à café de la solution à 4 %, soit 10 mg environ le 15 au soir, 2 cuillerées à café les 16 et 17, et une cuillerée à café et demie le 18, posologie considérable pour un bambin de 2 ans.

S I X I E M E O B S E R V A T I O N : Noëlle L...
=====

11 ans, nous est envoyée pour "syndrome curieux, sans signes organiques, mais avec lenteur de la parole notable, respiration stertoreuse, immobilité complète".

Habituellement turbulente, Noëlle reçoit depuis le 8 avril 1970, un traitement de R 1625 (HALOPERIDOL ° faible) : dix gouttes deux fois par jour.

C'est le 10, à 17 heures, à l'école que les troubles commencent. Dans le Service, on a l'occasion d'observer, à plusieurs reprises, des crises oculo-céphalogyres typiques : tête tournée vers la droite et rejetée en arrière, yeux déviés vers le haut. La conscience est normale. Ces crises persisteront cinq jours, surtout lorsque l'on s'occupe de l'enfant, elles feront discuter des absences liées à un petit mal puis un pithiatisme car Noëlle se plaît très bien à l'hôpital.

S E P T I E M E O B S E R V A T I O N : *Didier S...*

6 ans, entre en urgence le 9 janvier 1970 pour "crise convulsive bizarre, opisthotonos, déviation conjuguée de la tête et des yeux. Le 3 janvier 1970, il consulte pour troubles mineurs du comportement et se voit administrer un traitement de R 1625 (HALOPERIDOL faible °) vingt gouttes deux fois par jour. Le 9 au matin, en classe, il est pris d'un torticolis aigu avec troubles de la vue, cette crise dure cinq minutes, dans l'après-midi, il dort, et le soir, à 16 heures, survient une nouvelle crise identique qui s'accompagne d'impatiences musculaires et de pleurs.

Lors de son arrivée, Didier est conscient, la tête est rejetée en arrière et à gauche, les yeux plafonnent, le tronc s'incurve vers la gauche et les membres inférieurs sont contracturés et en equinisme. Cette crise durera quelques minutes. L'enfant reçoit un demi comprimé de trihexyphénidyle (ARTANE °). Il n'y a pas de nouvelle crise.

H U I T I E M E O B S E R V A T I O N : *Jacky B...*

5 ans, est hospitalisé le 23 mars 1963 pour un "syndrome curieux associant somnolence et petites crises comitiales". Quelques jours auparavant, l'enfant avait été amené en consultation pour troubles mineurs du comportement. On le traite alors avec dix gouttes d'HALOPERIDOL faible °, à prendre deux fois par jour. Il semble bien qu'il ait reçu de l'HALOPERIDOL fort ° : soit une posologie quatre fois plus élevée ; il en avait pris dix gouttes le jeudi soir et dix le vendredi à midi.

Le vendredi soir, il était somnolent et ne prend pas de médicament, le samedi matin, tout va bien et le midi, l'enfant prend dix gouttes d'HALO-

PERIDOL fort ° ; il dort tout l'après-midi et présente dans la soirée six crises de contracture avec opisthotonos, déviation oculaire vers le haut et contracture de la machoire.

A l'examen d'entrée, on retrouve ces signes avec, en outre, une extension des quatre membres et une rétention d'urine ; l'examen neurologique ne trouve pas d'autres anomalies. Tout est rentré spontanément dans l'ordre en quelques heures.

NEUVIEME OBSERVATION : *Patricia J...*

8 ans, entre à l'hôpital le 10 juillet 1971 pour un syndrome neurologique associant tremblements, hyperextension et torpeur. Il s'agit d'une encephalopathe habituellement agitée, à qui on a prescrit un comprimé de TRIFLUPROMAZINE ° à 100 mg. Elle a absorbé ce médicament quatre jours auparavant, mais l'apparition d'une hypersomnie a entraîné la suspension de la thérapeutique. Depuis lors, elle présente des mouvements spasmodiques survenant par salves, avec trablements des extrémités et rejet de la tête en arrière ; il n'y a pas d'autres signes neurologiques et l'examen somatique est par ailleurs normal.

Aucune thérapeutique n'est prescrite ; les mouvements disparaissent en vingt quatre heures ; l'hypertonie persistera plus longtemps et une semaine après la prise du comprimé tout est rentré dans l'ordre. On autorise la sortie de l'enfant.

Telles sont les observations que nous avons recueillies et qui sont résumées dans le tableau ci-après. Ces observations rejoignent celles de la Littérature ; nous en avons repris quelques-unes.

Nous en devons sept à la thèse de SATONNET (43).

DIXIEME OBSERVATION : *Marielle*

8 ans 1/2 est hospitalisée pour inadaptation scolaire, syndrome dyslexique et irritabilité psycho-affective. Une chimiothérapie à base de propériciazine 6 mg par jour et de lévomépromazine 6 mg par jour a été maintenue pendant vingt cinq jours conjointement à la rééducation de la dyslexie.

Le tremblement est apparu au quinzième jour : Il s'agissait d'une trémulation distale, fine, rapide, accentuée par l'émotion et l'effort volontaire. Malgré l'absence d'autres effets neurologiques le traitement a du être arrêté, évolution favorable en quelques jours.

ONZIEME OBSERVATION
=====

: Marie-Claude,

treize ans, atteinte d'ar-

riération mentale et de petit mal épileptique, a reçu pendant trois mois 10 mg par jour de propériciazine. Après une discrète amélioration, retour du comportement antérieur et apparition dès le sixième jour d'un comportement entièrement nouveau : tendance à déchirer les vêtements, gestes stéréotypés incontrôlés.

DOUZIEME OBSERVATION
=====

: Danielle,

14 ans, adolescente admise

pour des difficultés caractérielles majeures, grave inadaptation socio-familiale. Plusieurs crises excito-motrices se produisent dès le dixième jour du traitement par propériciazine, marquées par des brusques impulsions à déchiqueter les vêtements, à briser les poupées. Le traitement fut arrêté et tout revint dans l'ordre.

TREIZIEME OBSERVATION
=====

: Liliane,

15 ans, épileptique

arriérée, traitée pendant trois mois par la propériciazine toujours associée aux anticomitiaux est hospitalisée pour apparition brutale de mouvements stéréotypés. Surviennent ensuite de véritables crises excito-motrices intéressant la motricité globale, débutant par des spasmes bucco-linguo-faciaux, des grimaces, des gestes amples, irréguliers et incontrôlés des membres inférieurs. Puis les contorsions gagnaient la musculature du tronc et bientôt la fillette se mettait à déambuler réalisant une véritable acathisie, remuait les chaises et les lits, pirouettait. Pendant toute cette hyperactivité motrice, elle proférait des discours incohérents, accélérail son rythme verbal. Le traitement a du être interrompu.

QUATORZIEME OBSERVATION

: Claudine,

10 ans, traitée par

la propériciazine 6 mg par jour et par la lévomépromazine 6 mg par jour, présenta vers la fin du premier mois un syndrome d'imprégnation à forme psychomotrice caractérisé par un tremblement fin continu, influencable par la volonté ; et des troubles de la motricité spontanée : un certain ralentissement global, une dysmétrie, une maladresse pour les travaux délicats. Par ailleurs, on notait un ralentissement idéo-verbal, une inertie psychique et une neutralité affective. Paraissant améliorée, la fillette quitta le pavillon cinq mois après le début du traitement. Mais bientôt, à domicile, l'intolérance vis-à-vis du milieu familial se manifestait à nouveau encore plus vivement que par le passé. On décide alors l'association propériciazine 20 Mg par jour, thiodérazine 40 mg par jour. Deux jours plus tard, la fillette fut hospitalisée d'urgence pour des manifestations paroxystiques alarmantes. A l'examen elle présentait une crise extrapyramidale associant spasmes de la nuque en hyperextension, mouvements oculogyres avec plafonnement, contorsion du tronc. Bientôt tout le corps de la petite malade se figeait dans une attitude cataleptique, gardant des positions imposées. Là encore, le traitement fut interrompu d'urgence, et les troubles disparurent en quelques jours.

QUINZIEME OBSERVATION

: Chantal,

11 ans, est une débile

homogène, avec déficit global de la force musculaire. On décide d'instaurer chez elle une association de deux phénothiazines : propériciazine + lévomépromazine. En cours de traitement apparition d'un syndrome d'imprégnation neurologique particulier : elle n'a présenté ni tremblements ni dyskinésies, mais en quelques jours, s'est figée, restant immobile pendant plusieurs heures en état de pseudo-catalepsie. De plus, modification très importante du comportement avec passivité, retrait de l'ambiance. Elle ne réagit plus aux taquineries. Le traitement a été interrompu au bout d'un mois à cause d'une rougeole ; le malade reprend alors ses habitudes de spontanéité.

S E I Z I E M E O B S E R V A T I O N : Robert,

14 ans, présente des difficultés d'adaptation sociale, ainsi que des difficultés motrices : mauvaise coordination gestuelle. La thiopropérazine a été alors prescrite pour tenter de freiner les attitudes d'opposition. Au bout d'un mois d'imprégnation, ébauche de stabilisation et amélioration indéniable de la sociabilité, mais une hypersomnie s'installe, nécessitant la réduction des doses du neuroleptique. Revu sept mois plus tard, toujours sous traitement, l'adolescent adopte un comportement de passivité, d'inertie et de désintérêt, perdant en même temps que son agressivité, les spontanéités et les extériorisations de bonne volonté qu'il était capable de manifester auparavant.

Les trois observations qui suivent sont empruntées à BOUCAUD et FOURNIAL de l'Hôpital de Bordeaux (12).

D I X - S E P T I E M E O B S E R V A T I O N : Yvette

15 ans, hospitalisée pour aspect maniaque, suit une cure de chlorpromazine per os pendant douze jours qui amène un retour à la normale. Une rechute brutale fait reprendre le traitement ; la dose de 400 mg est atteinte en trois jours. Neuf jours après, amélioration, mais la malade signale qu'elle se sent comme "engourdie". Un tremblement digital à grandes oscillations la gêne à tel point que l'on est obligé de l'aider à s'habiller et à manger. On observe alors une absence de mimique qui contraste avec l'éclat du regard. Son attitude et sa démarche sont identiques à celles du parkinson : malade voutée, marchant à petits pas, pas de balancement des bras. L'examen neurologique découvre une hypertonie extrapyramidale avec phénomène de la roue dentée. Les doses administrées sont alors diminuées : en cinq jours disparition du syndrome.

D I X - N E U V I E M E O B S E R V A T I O N : Julienne,

17 ans, est hospitalisée pour délire de persécution avec réactions agressives. On entreprend un traitement de chlorpromazine : en quatre jours la dose journalière

lière est portée à 400 mg. Au bout de dix jours la malade se plaint de douleurs dans les épaules et déclare qu'elle a des difficultés à mouvoir le bras gauche. Devant l'amélioration du comportement la dose est ramenée à 200 mg par jour. Quinze jours après, la malade présente un aspect pseudo-parkinsonien caractéristique. L'absence de mimiques, la voix lente et basse, la démarche soudée en flexion à petits pas, la rareté des gestes spontanés forment un tableau contrastant avec l'état antérieur : malade très vive dans ses gestes, se promenant sans arrêt en chantant à tue-tête d'une voix aiguë. L'examen neurologique met en évidence le phénomène de la roue dentée. Un traitement associé de trihexyphenidyl va faire régresser ce syndrome extrapyramidal.

V I N G T I E M E O B S E R V A T I O N

:

Madame B...

(empruntée à CASTAIGNE et Coll. (7).)

65 ans,

est hospitalisée

pour une dyskinésie complexe persistant depuis plus de trois ans. Elle consulte pour la première fois, sept ans auparavant pour un état délirant chronique à thème érotomaniac. Un traitement par les butyrophénones est alors prescrit à raison de 50 gouttes d'HALOPERIDOL °, soit 5 mg par jour ; pendant 2 ans et demi, rien à signaler ; mais au bout de trois ans de traitement, première hospitalisation en raison d'un important syndrome extrapyramidal, et de l'apparition de mouvements anormaux bucco-linguaux. L'halopéridol est alors arrêté et on lui substitue une association de thioridazine 150 mg et de lévomépromazine 50 MG. Huit mois plus tard, nouvelle hospitalisation car la malade "danse sans cesse sur place". L'examen neurologique met en évidence l'existence d'une acathisie très marquée et de dyskinésies bucco-linguales associées à un syndrome extrapyramidal modéré à prédominance gauche. On décide d'interrompre les phénothiazines et d'essayer de reprendre les butyrophénones associées aux antiparkinsoniens. Très rapidement le syndrome extrapyramidal s'aggrave. Le traitement neuroleptique est dès lors totalement arrêté. En dépit de cet arrêt du traitement, au bout de deux ans et demi, les manifestations dyskinétiques ne sont pas modifiées. C'est dans ces conditions que la malade est hospitalisée. On constate à l'examen neurologique l'association de trois ordres de troubles, en premier lieu un syndrome extrapyramidal dont le tremblement constitue le symptôme le plus net ; l'hypertonie est discrète ; l'akinésie ne tou-

che que le territoire du facial supérieur. En deuxième lieu, des mouvements anormaux de la face : il s'agit de contractions dystoniques incessantes de la langue et des lèvres. Enfin, une acathisie se caractérisant par l'incapacité de rester immobile. L'arrêt du traitement ne fit pas disparaître ces troubles.

Telles sont les observations que nous avons relevées dans la Littérature et qui décrivent bien les différentes manifestations que l'on peut rencontrer dans les traitements par les neuroleptiques. Nous les résumons également dans le tableau ci-joint, ce qui permet une comparaison avec celles que nous rapportons.

NOM	AGE	MEDICAMENT EN CAUSE	POSOLOGIE	ANCIENNETE du TRAITEMENT	SYMPTOMES	DUREE DES SYMPTOMES
Marie-El.	12 ans	R 1625 (HALOPERIDOL faible)	?	qqs jours	crise céphalogyre	qqs H.
Jacques	10 ans	CLOTIAPINE (ETUMINE)	3 c à 40 mg	3 jours	Somnolence écoulement salivaire latérocotis	qqs H.
Stéphane	4 ans	CHLORPROMAZINE (LARGACTIL) et FLUPHENAZINE ou) (MODITEN)	?	Une prise	Crise céphalo- gyre, hyperten- sion, tremble- ments, pleurs	48 H.
Michel	11 ans	THIORIDAZINE (MELLERIL) et R 1625 (HALOPERIDOL)	?	7 jours	Crise oculo- céphalogyre hypertonie tremblements	qqs H.
Jacques	2 ans	FLUPHENAZINE (MODITEN)	20 mg	4 jours	Accès d'opis- thotonos, tremblements hurlements somnolence	3 js.
Noelle	11 ans	R 1625 (HALOPERIDOL faible)	0,50 mg	3 jours	Crises oculo- céphalogyres	5 js.
Didier	6 ans	R 1625 (HALOPERIDOL faible)	1 mg	7 jours	Opisthotonos incurvation latérale du tronc, crise oculo-cé- phalogyre	qqs H.
Jacky	5 ans	HALOPERIDOL fort	10 gouttes x 2	2 jours	Crises de contracture avec opis- thotonos, contracture de la ma- choire et déviation oculaire vers le haut	qqs H.
Patricia	8 ans	TRIFLUOPROMA- ZINE	100 mg	4 jours	Tremblements Hyperexten- sion, torneur	24 H.

Marielle	8ans	LEVOMEPRIMAZINE (NOZINAN) PROPERICIAZINE (Neul EPTIL)	6 mg 6 mg	15 jours	Tremblements	qqs is.
Marie Claude	13ans	PROPERICIAZINE	10 mg	6 jours	Gestes stéréo- typés incontro- lés, déchire- ments des vête- ments et draps	qqs js.
Danielle	14 ans	PROPERICIAZINE	?	10 Jours	Gestes stéréo- typés incontro- lés,	qqs js.
Liliane	15 ans	PROPERICIAZINE	?	3 mois	Crises excito- motrices, spas- mes faciaux con- torsions	qqs js.
Claudine	10 ans	PROPERICIAZINE LEVOMEPRIMAZINE (en premier lieu PROPERICIAZINE THIODERAZINE (en second lieu)	6 mg 6 mg 20 mg 40 mg	(1 mois (5 mois	Tremblements Spasmes de la nuque, mouve- ments oculogy- res, contorsion du tronc, atti- tude catalepti- que	qqs js.
Chantal	11 ans	PROPERICIAZINE LEVOMEPRIMAZINE	(?	1 mois	Attitude figée pseudo-cata- leptique	qqs H.
Robert	14 ans	THIOPROPERAZINE	?	7 mois	Passivité, iner- tie, désintérêt	qqs Js.
Yvette	15 ans	CHLORPRIMAZINE	400 mg en 3 js.	9 jours	Syndrome par- kinsonien	3 js.
Claudine	14 ans	LEVOMEPRIMAZINE	?	15 jours	Syndrome par- kinsonien	3 js.
Julienne	17 ans	CHLORPRIMAZINE	400 mg en 4 js. puis 200mg par jour	15 jours	Syndrome par- kinsonien	
Mme B.	65 ans	HALOPERIDOL puis THIODERAZINE LEVOMEPRIMAZINE	5 mg 150 MG 50 mg	2 ans $\frac{1}{2}$	Dyskinésie com- plexe, syndrome extrapyramidal akinésie et acathisie	perma- nent

ETUDE CLINIQUE

DES

SYNDROMES NEUROLEPTIQUES

A la lumière de ces observations, on peut décrire trois types cliniques des complications provoquées par ces drogues.

- Des manifestations dyskinéto-hypertoniques à caractère aigu ou subaigu, qui cèdent rapidement à l'arrêt du traitement.
- Des manifestations pseudo-parkisoniennes qui réalisent un syndrome akinéto-hypertonique plus ou moins complet ; c'est la rançon des cures prolongées à forte dose.
- Des manifestations dyskinétiques persistantes. Elles sont exceptionnelles et consécutives à un traitement prolongé.

Nous étudierons successivement ces différents tableaux.

.....
: LE SYNDROME DYSKINETO-HYPERTONIQUE :
.....

Ce syndrome revêt une symptomatologie très riche dont nous décrirons les éléments les plus évocateurs. Ces manifestations présentent volontiers un caractère hypertonique, comme leur nom l'indique, et évoluent par crises paroxystiques itératives qui peuvent s'observer pendant quelques heures ou quelques jours. Toutes les régions du corps sont susceptibles d'être touchées, mais électivement celles qui ont une expressivité riche, telle l'extrémité céphalique, bouche et yeux en particulier. Mais ces manifestations peuvent s'étendre aussi à la musculature du tronc et des membres. Il est à noter que PIERRE - MARIE et LEVY (35) ont observé dans les séquelles de l'encéphalite épidémique des accidents superposables qu'ils ont groupés sous le nom de "Syndromes Excito-moteurs".

a) - L'aspect le plus typique est la dyskinésie facio-bucco-linguo-pharyngée.

- . La dyskinésie de la langue est la plus souvent constatée. Parfois elle est perçue comme une sensation de langue trop grosse ; ou à l'opposé, l'impression peut être celle d'une rétraction de la langue vers le pharynx. Habituellement, on voit la langue pointer entre les arcades dentaires ou saillir entre les lèvres. Cette dyskinésie de la langue est habituellement accompagnée de dyskinésie des lèvres avec traction, succion, éversion ou déformation en museau de tanche.
- . Les dyskinésies faciales accompagnent souvent celles de la langue et des lèvres, se manifestant par un trismus accompagné de crampes douloureuses et générateur de difficultés pour parler et avaler. Elles peuvent parfois favoriser une luxation du maxillaire inférieur ou, en cas d'asymétrie, simuler une paralysie faciale.
- . Les dyskinésies pharyngées réalisent une gêne à la déglutition, entraînant parfois un écoulement permanent de salive comme dans le cas de Jacques dans l'Observation n° 2.
A l'opposé, il peut exister un besoin constant d'avaler sa salive. Parfois même apparaissent des troubles de la respiration.

b) - Le syndrome oculo-céphalogyre est particulièrement évocateur d'une intolérance aiguë aux neuroleptiques. Il réalise des crises de fixité du regard souvent dévié vers le haut, ou latéralement, plus rarement vers le bas. Ces crises ont été signalées au cours d'un traitement par la chlorpromazine par LETAILLEUR, MORIN et DEMAY (33) ; au cours d'un traitement par la Réserpine par FREY et Coll. (20) SIGWALD en observe avec la lévomépromazine (46). Habituellement une dystonie synergique de l'extrémité céphalique accompagne les déviations oculaires. Marie-Elizabeth, Stéphane et Michel (Observations n° 1, 3 et 4) avaient le regard fixe et la tête rejetée en arrière. Didier (Observation n° 7) présentait une déviation de la tête et des yeux vers la gauche. Quant à Noëlle (Observation n° 6) qui à l'entrée avait la tête rejetée en arrière et tournée vers la

droite avec déviation des yeux vers le haut, elle continua à présenter pendant plusieurs jours des accès isolés de fixité du regard qui pouvaient en imposer pour des absences. Jacky et Claudine (Observations n° 8 et 14) présentaient également des mouvements oculogyres avec plafonnement des yeux.

c) - Quant aux dystonies d'attitude, elles réalisent des mouvements de torsion ou d'hyperextension. Au niveau du cou, elles peuvent bloquer le rachis en un véritable torticollis. Au niveau du tronc, de grands accès d'opisthotonos peuvent rappeler les accidents paroxystiques du tétanos. Les crises présentées par Jacques (Observation n° 5) et par Claudine (Observation n° 14) étaient particulièrement impressionnantes ; de même, celles présentées par Didier (Observation n° 7), Jacky (Observation n° 8) et Liliane (Observation n° 13). D'autre part, LASSALLE et Coll. (29) en ont observées chez trois schizophrènes traités quotidiennement par 600 mg de chlorpromazine ; chez deux d'entre eux, il y avait une dystonie de torsion, et chez le troisième une dystonie en hyperextension avec rejet de la tête en arrière. EY, FAURE et RAPPARD (19) ont également observé un cas de dystonie d'attitude avec plicature antérieure très impressionnante qui disparut deux jours après l'arrêt du traitement. Ces dystonies d'attitude rappellent tout à fait la symptomatologie que l'on voit dans les affections extrapyramidales. On peut également observer des mouvements choréoathétosiques, ou des myoclonies ce qui est rare.

d) - Par contre des manifestations paresthésiques et parakinétiques sont assez souvent observées. Il peut certes sembler étonnant de grouper dans un même chapitre des troubles sensitifs subjectifs anormaux, et des réactions motrices involontaires et spontanées ; mais leur fréquente association oblige à penser qu'une certaine corrélation existe entre eux.

. Les paresthésies simples consistent en fourmillements, en sensations de courbatures musculaires, de vibrations profondes. Elles apparaissent au repos mais surtout dans le décubitus. De telles sensations s'effacent après le déplacement

volontaire ou involontaire des membres, après une friction ou un massage, mais elle se reproduisent après un certain délai.

- . L'acathisie décrite par SICARD (45) constitue un degré plus important : le besoin de se déplacer est impérieux.
- . La tasikinésie étudiée également par SICARD (45) est une variété encore plus importante, le malade ne prenant pas de repos.

Ces parakinésies ou "troubles du comportement" sont fréquemment mises en évidence par un interrogatoire minutieux ; c'était par exemple signalé par les parents de Didier (Observation n° 7) , qui recevait une dose faible d'halopéridol (20 gouttes deux fois par jour) depuis six jours.

Tous les neuroleptiques sont susceptibles de provoquer ces paresthésies et ces parakinésies. Déjà en 1947 avec la prométhazine SIGWALD (46) note des impatiences musculaires apparaissant la nuit et obligeant le malade à se lever. L'acathisie et la tasikinésie ont été observées après chlorpromazine par STECK (48), LETAILLEUR et Coll. (34). La résérpine les déclenche également ; LEHMANN (30) et BLEULER (2) ont insisté sur l'association possible de surexcitation psychomotrice avec volubilité, anxiété et insomnie.

Ces manifestations hyperkinétiques avec besoin de mouvements impérieux, gestes stéréotypés, impulsions à dilacérer se retrouvent chez Marie-Claude et Danièle (Observations n° 11 et 12).

- e) - Enfin, nous voudrions insister sur les crises de tremblements paroxystiques avec pleurs incoercibles qui dominaient le tableau chez Stéphane et Jacques (Observations n° 3 et 5).

Il s'agit de manifestations très différentes du tremblement pseudoparkinsonien qui survient lors des cures neuroleptiques au long cours. Peut-être faut-il voir dans les pleurs, la traduction de l'état d'angoisse et de crampes douloureuses, décrit chez l'adulte et qui accompagnent ces diverses manifestations !

Dans les formes aiguës de ce syndrome dyskinéto-hypertonique, de telles manifestations apparaissent au stade initial du traitement. Des accès peuvent être plus ou moins riches d'expression, durer quelques minutes ou se prolonger pendant plusieurs heures. Ils disparaissent après suspension du traitement. Leur intensité n'est pas proportionnée avec l'importance de la dose utilisée. Ce qui a frappé tous les observateurs et particulièrement LABHARDT (26), et qui est un caractère constant, c'est l'aspect souvent hystérimorfe de ces manifestations paroxystiques. Ces formes aiguës sont parfaitement retrouvées dans nos observations (13). Quant aux formes subaiguës de ce syndrome dyskinéto-hypertonique, elles se caractérisent surtout par des manifestations dyskinétiques intéressant la langue et les lèvres, à type de mouvements de réptations, de protrusion et de rétraction de la langue, de machonnements, de pincements des lèvres. L'observation prolongée des malades montre que ces mouvements présentent une certaine stéréotypie. Toutes ces manifestations cessent à la suspension du traitement. Ces formes subaiguës sont retrouvées dans les Observations de SATONNET (43).

LE SYNDROME AKINETO-HYPERTONIQUE

Après avoir étudié le syndrome dyskinéto-hypertonique qui constituait la forme aiguë et subaiguë des accidents des neuroleptiques, envisageons le syndrome akinéto-hypertonique ou pseudo-parkinsonien qui est la rançon des cures prolongées.

Complication banale et même obligée du traitement par les neuroleptiques, ce syndrome pseudo-parkinsonien a été remarqué par les observateurs utilisant le premier d'entre eux : la chlorpromazine (DELAY et Coll. (15)). Deux ans plus tard apparaissent les travaux de LABHARDT (26) et de THIEBAUX (52) ; ce dernier constate également que la résérpine qui appartient à une série bien différente possède elle-aussi une activité anti-psychotique et donne lieu à des manifestations extrapyramidales (51).

Ainsi, les médicaments actifs contre les psychoses ont tous en commun cette propriété d'entraîner des signes extrapyramidaux, à des doses et avec une intensité variable, au point que cette propriété fait partie de cette définition de DELAM et DENIKER, ainsi que l'activité antipsychotique, l'action d'indifférence psycho-motrice, et l'action sédatrice sur l'anxiété et l'agressivité.

Pour peu que l'on utilise les Neuroleptiques de façon durable et à doses suffisantes, ce syndrome akinéto-hypertonique apparaîtra constamment. Dès les premiers jours du traitement, l'activité psychomotrice du patient se trouve réduite.

En même temps que se manifestent lassitude, désintérêt, perte d'initiation, on voit apparaître les premières manifestations neuroleptiques: amimie, diminution de l'activité motrice, gêne dans l'exécution des mouvements fins et particulièrement de l'écriture avec déjà une maladresse et une micrographie ainsi souvent qu'un tremblement.

Après quelques jours, le tableau se complète, il comporte des éléments proprement parkinsoniens, ou très proches de ce que l'on voit dans la Maladie de Parkinson idiopathique: essentiellement le tremblement, l'akinésie et l'hypertonie que nous allons étudier.

LE TREMBLEMENT:

Il est considéré comme l'un des signes essentiels du syndrome pseudo-parkinsonien des cures neuroleptiques.

Il peut être le seul symptôme objectif et s'observe dans cinquante pour cent des cas environ selon la statistique de BROUSSOLLE.

Il s'agit parfois d'un tremblement parkinsonien vrai, et si l'on peut voir un tremblement de repos d'intensité minime, le plus souvent c'est un tremblement mixte qui existe aussi bien au repos que dans les mouvements. Il peut être permanent ou accentué à l'occasion d'émotions ou de stress. Il est habituellement perçu désagréablement par le malade. Celui-ci s'en plaint, alors même que l'on peut très bien ne pas l'observer du fait de sa ténuité. Parfois, il est plus important et il est visible en permanence avec des périodes de recrudescence.

Il apparaît de la façon la plus nette aux extrémités des membres où il est fin, régulier, s'intensifiant à l'effort, donnant au graphisme un aspect fileté. Son intensité est variable d'un malade à l'autre, allant de la simple instabilité positionnelle des extrémités, au tremblement permanent généralisé, mais prédominant aux doigts. A ce propos, l'observation de MARIELLE (10) est particulièrement démonstrative.

Ce tremblement peut être isolé, mais habituellement il est associé aux autres manifestations. C'est le plus résistant des symptômes. Il peut persister plusieurs semaines après la suppression du traitement.

b) - L'akinésie

Elle a été rarement décrite pure et isolée. Le syndrome akinétique pur sans la moindre hypertonie se rencontre parfois dans les suites de l'encéphalite épidémique parfaitement étudiée par Pierre MARIE et Gabrielle LEVY (35). Le facies est figé, les mouvements sont réduits, avec lenteur de l'exécution, une démarche sans balancement des bras.

Parfois, le malade éprouve de l'asthénie, mais bien souvent, il ne se plaint pas, et paraît même ne pas s'apercevoir de son état. Il répond bien aux questions, obéit aux ordres, mais retombe dans son inertie motrice dès que cessent les sollicitations.

Cette akinésie isolée ne s'accompagne ni d'hypotonie ni de tremblement. Elle paraît plus fréquente chez les enfants, chez lesquels l'inertie motrice nous semble être une composante très importante du syndrome d'imprégnation ; et SATONNET (43) observe dans plus de la moitié des cas la lenteur des mouvements, l'ameusement des activités naturelles, la passivité neuro-musculaire, l'amimie, bref, des états allant jusqu'au syndrome akinétique médicamenteux. Dans quelques cas, les tableaux seront intenses et comporteront l'hypertonie avec persistance des réflexes de posture, réalisant alors pour LAUNAY et DESPATURE (28) un syndrome cataleptique.

c) - L'hypertonie

Elle peut parfois différer de l'aspect parkinsonien classique, à savoir : une hypertonie plastique, sans à-coup, en tuyau de plomb, ou parfois réalisant un brusque enraidissement bloquant le mouvement passif de façon imprévue et intermittente. Mais le plus souvent l'hypertonie s'associe à l'akinésie pour réaliser un tableau tout à fait comparable à celui du Parkinson, y compris le rapport variable entre chacun de ces deux éléments, et la possibilité d'une prédominance unilatérale, voir de l'unilatéralité des troubles. Tous les degrés peuvent s'observer. Sous une forme légère, on note que le sujet a un faciès figé avec une mimique des plus réduite, ses gestes sont lents. L'examen révèle une accentuation des réflexes de posture, une hypertonie lors des mouvements passifs, une diminution de la passivité et une exagération du réflexe naso-

palpébral. A un degré plus intense, l'aspect est tout-à-fait typique, le corps étant incliné en avant, la marche se faisant à petits pas, sans balancement des bras. De la rétropulsion ou de l'antépulsion peut troubler l'attitude. Tous les gestes spontanés ou automatiques deviennent difficiles sinon impossibles, le malade a du mal à se coucher, à se lever. La vie courante est entravée par l'impossibilité de s'habiller, de manger seul, de pouvoir exécuter un geste un peu difficile. L'examen révèle l'exagération de la réflectivité posturale, le réflexe naso-palpébral devient inépuisable et peut aboutir au blépharospasme. Le tremblement peut s'ajouter à ce syndrome akinétohypertonique.

Les observations 17, 18, 19 de BOUCAUD et FOURNIAL (12) illustrent la triade caractéristique du syndrome parkinsonien provoqué par les neuroleptiques.

L'akinésie se traduit chez tous par la lenteur des mouvements volontaires, la suppression des mouvements automatiques, l'arrêt dans l'exécution des gestes avec suspension de l'acte.

L'hypertonie est bien perçue par les malades qui signalent la gêne qu'ils éprouvent à accomplir les mouvements ; le phénomène de la roue dentée existe chez tous.

Le tremblement est lent, apparaissant au repos.

.....
: LES MANIFESTATIONS DYSKINETIQUES PERSISTANTES :
.....

Elles réalisent le troisième tableau clinique des complications induites par les neuroleptiques.

En réalité ces formes chroniques sont rares. Les premiers cas ont été rapportés, il y a une dizaine d'années par SIGWALD et Coll. (47) et CASTAIGNE (7). Puis SCHMIDT et JARCHO (44) aux Etats-Unis en rapportent cinq cas personnels. Enfin, dans une revue d'ensemble CRANE et PAULSON (11) pouvaient faire état de 500 cas dans la Littérature. Ces formes chroniques tenues pour exceptionnelles il y a une dizaine d'années ne paraissent donc plus l'être autant. Il est à noter que nous dépassons quelque peu les limites de notre exposé puisque ces manifestations dyskinétiques n'ont été décrites que chez l'adulte et non chez

l'enfant. Mais elles sont superposables aux manifestations dyskinéto-hyperoniques aiguës. Ce qui les individualise c'est la longueur du traitement et leur caractère non réversible à brève échéance. Il s'agit en effet de malades traités depuis longtemps par les neuroleptiques et qui présentent des dyskinésies bucco-linguales en particulier, et qui persistent longtemps malgré la suspension du traitement. Il est important de connaître ces formes chroniques pour ne pas les confondre avec des accidents d'origine post-encéphalitique. Seule, l'anamnèse pourra trancher ; le tableau clinique, des deux affections est en effet fort superposable : décrit par Pierre-MARIE et Gabrielle LEVY (35), il peut revêtir plusieurs aspects :

- des mouvements choréiques,
 - des oscillations bradycinétiques,
 - des myoclonies,
 - un syndrome parkinsonien,
- et enfin,
- des mouvements localisés de la face.

- a) Les mouvements choréiques : ce sont des oscillations le plus souvent irrégulières dans le temps et dans l'espace, désordonnées, plus ou moins rapides, et de localisation extrêmement variable. Cependant dans l'ensemble, le mouvement présente un cycle morphologique rythmique qui se renouvelle de manière sensiblement constante.
- b) Les oscillations bradycinétiques : elles représentent des mouvements lents, réguliers, rythmiques, de grande amplitude, prédominant à la racine d'un membre, parfois synchrones pour les deux membres d'un même côté.
- c) Les myoclonies : elles ont été décrites par LEROY et SIGWALD (32).
Ce sont des contractions musculaires cloniques, brusques, semblables aux secousses provoquées par le choc électrique, involontaires, non systématisées, plus ou moins disséminées se répétant à des intervalles variables.

- d) Le syndrome parkinsonien : il est caractéristique par sa triade clinique sur laquelle nous ne reviendrons pas, à savoir : l'hypertonie, l'akinésie et les tremblements.
- e) Les mouvements localisés de la face : ils se présentent comme des tremblements ou des contractions spasmodiques rythmées des petits muscles faciaux, de siège inconstant et d'apparition fugace.

Telles sont les manifestations décrites au cours d'un traitement prolongé par les neuroleptiques. Compte-tenu de l'extrême diffusion de ces traitements, la survenue de dyskinésies, de plus en plus souvent durables en dépit de l'arrêt du traitement, est un élément de grand intérêt ; fort heureusement, il s'agit là d'accidents rares. Le seul élément qui apparait significatif dans tous les cas rapportés est la longue durée du traitement avant l'apparition des troubles.

Par contre, ni le sexe, ni l'âge, ni le produit utilisé ni la dose employée ne semblent être significatifs. Dans l'Observation de CASTAIGNE (7), la chronologie des troubles est significative, on note d'abord l'apparition, après deux ans et demi de traitement par les butyrophénones, de manifestations dystoniques bucco-linguales associées au syndrome extrapyramidal ; puis secondairement, après arrêt des butyrophénones et emploi des phénothiazines pendant deux mois, l'apparition de mouvements choréiques et d'oscillations bradycinétiques des membres ; l'action des anti-parkinsoniens s'est très vite épuisée pour demeurer inefficace.

Rappelons enfin qu'il est essentiel de connaître toutes ces formes de manifestations cliniques provoquées par les neuroleptiques, puisque leur diagnostic, en dehors des classiques syndromes pseudo-parkinsoniens, est rarement posé lorsqu'il s'agit des manifestations aiguës ou subaiguës.

.....
: EVOLUTION :
.....

Quant à l'évolution de ces diverses manifestations, elle est le plus souvent favorable ; la rétrocession en est habituellement rapide, même lorsqu'elles ont été intenses ou prolongées. BROUSSOLLE et ROSIER (5) dans leur Etude sur l'évolution des symptômes neurologiques dûs aux neuroleptiques, donnent un pourcentage de 96 % de régression totale pour un recul de deux mois. La disparition des signes peut être dissociée ; le tremblement peut persister quelques semaines à plusieurs mois après la disparition des autres symptômes. Les troubles dyskinéto-hypertoniques disparaissent rapidement. L'hypotonie est également éphémère. L'hypertonie cède de un à sept jours après la fin du traitement dans 85 % des cas (5). Les syndromes parakinétiques et paresthésiques disparaissent habituellement spontanément au cours du traitement dans 54 % des cas, s'effaçant entre un à sept jours dans 18 % des cas (5).

-:-:-:-:-

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du syndrome neuroleptique pose parfois des difficultés, non pas tant en milieu averti hospitalier ou asilaire, où l'on sait que le malade est sous neuroleptiques, qu'en pratique de ville ou bien chaque fois que le traitement est ignoré. Rappelons qu'aucun diagnostic exact n'avait été fait tout au moins pour les Observations relevées dans le Service du Professeur DELAITRE (23). En effet : une fois le médecin traitant parle de troubles neuropsychiques aigus, (Observation n° 2), trois fois il se contente de faire une description des troubles (Observations 1, 3 et 6), trois fois, il adresse l'enfant pour convulsions (Observations n° 4, 5 et 7).

D'autre part, il faut noter que les accès de fixité du regard peuvent en imposer pour des absences de petit mal ; et la persistance du trouble pendant plusieurs jours chez Noëlla (Observation n° 6) nous a amenés à demander un électro-encéphalogramme qui était d'ailleurs strictement normal.

En réalité, certains diagnostics peuvent se discuter :

- a) - Celui de crise convulsive, essentiellement avant l'âge de 6 ans. Mais, il n'y a jamais perte de connaissance, l'enfant est conscient et assiste à sa crise qui lui fait mal et qui l'angoisse. Un tel diagnostic s'est posé dans les Observations n° 4, 5 et 7.
- b) - Celui d'hystérie, après six ans : ces accès l'évoquent incontestablement d'autant qu'ils s'accompagnent volontiers d'attitudes passionnelles ou extatiques et qu'il s'agit d'enfants qui ont des troubles du comportement antérieurs. De plus, la persuasion peut freiner passagèrement l'ensemble des troubles bien qu'elle n'entraîne pratiquement jamais la guérison immédiate et totale. Ce caractère hystériforme des accidents aigus a frappé les Auteurs dès

le début ; et les premières Observations de la Littérature ont pu être considérées comme de véritables manifestations hystériques. BROUSSOLLE et DUBOR (4) ont les premiers semble-t-il insister sur le caractère hystériorforme des accidents de la prochlorpémazine. DELAY compare ces crises paroxystiques aux accès hypertoniques aigus décrits en 1925 par MARINESCO et Coll. (37) chez les parkinsoniens post-encéphaliques.

- c) - Celui du Syndrome excito-moteur de l'encéphalite épidémique.
Seule l'anamnèse pourra trancher.

D'autre part, les manifestations akinéto-hypertoniques lorsqu'elles sont importantes, avec prédominance unilatérale des signes, peuvent donner le change avec la maladie de Parkinson idiopathique, cependant le tremblement n'est qu'exceptionnellement un tremblement de repos pur.

Quant aux accidents dyskinéto-hypertoniques et en particulier les dyskinésies facio-bucco-linguo-pharyngées, ils ont pu provoquer des erreurs avec des accès de tétanie, avec le tétanos (14), avec les torticolis. Dans un cas de QUILICHINI (41), l'apparition de douleurs abdominales avec ventre de bois, avait fait porter un diagnostic d' "urgence abdominale".

Ainsi, l'identification d'une complication neurologique d'une cure neuroleptique n'est pas toujours aisée.

FORMES CLINIQUES

Dans le cadre des trois tableaux cliniques que nous venons d'étudier, nous pouvons retenir quelques formes particulières, selon :

.....
: LES MANIFESTATIONS OBSERVEES :
.....

a) - MANIFESTATIONS EXTRAPYRAMIDALES /

Elles sont particulièrement fréquentes chez l'enfant (10) à type d'hypertonie musculaire localisée au muscles de la face (entraînant en particulier chez le nourrisson une gêne importante à la succion et à l'allaitement), du cou, des membres supérieurs, plus rarement de la colonne vertébrale avec parfois des mouvements anormaux. Ces hypertonies musculaires peuvent s'accompagner d'un état cataleptique avec persistance des attitudes. L'examen neurologique ne révèle souvent aucun signe anormal ; les réflexes sont parfois vifs, parfois un peu diminués, un signe de BABINSKI passer a pu être noté. L'électro-encéphalogramme ne montre que des altérations diffuses peu caractéristiques. Ces troubles influencés par l'action volontaire du sujet sous l'effet de la persuasion, cessent avec l'arrêt de la médication, et ne laissent habituellement pas de séquelles. Ils peuvent être prévenus ou diminués par l'administration simultanée d'anti-parkinsoniens : en particulier le Trihexiphéridyle (artane).

Leur survenue a donné lieu parfois, en l'absence d'anamnèse, à des erreurs de diagnostic allant d'une méningite aiguë, au tétanos voire à la poliomyélite (50). La recherche dans les urines des métabolites des phénothiazines avec le chlorure ferreux en milieu chlorhydrique peut faciliter le diagnostic.

S'il est admis que l'apparition de manifestations extrapyramidales, d'évolution bénigne en général, est parallèle à l'action de dérivés phénothiaziniques, et sans doute même, la conditionne, il n'en reste pas moins que l'éventualité de ces effets secondaires nécessite en thérapeutique ambulatoire usuelle, une surveillance particulière.

b) - CRISES COMITIALES /

Outre les signes extrapyramidaux, des crises comitiales, au cours des thérapeutiques phénothiaziniques en particulier, ont été signalées par de nombreux Auteurs (17). Il faut bien remarquer que ces constatations cliniques ne cadrent guère avec l'action anti-convulsivante expérimentale de la chlorpromazine qui élève le seuil de l'épilepsie cardiazolique et potentialise l'action des barbituriques. L'électro-encéphalogramme chez l'enfant normal sous chlorpromazine ne révèle habituellement que des anomalies modérées dans deux tiers des cas seulement sans apparition d'éléments anormaux. Toutefois, chez les comitiaux ou les sujets suspects de comitialité, on voit souvent des altérations devenir plus nettes, et leur tendance paroxystique se renforcer sous une médication phénothiazinique. Aussi, les dérivés de la phénothiazine ne peuvent pas et ne doivent pas être considérés comme des anti-comitiaux ; et si leur prescription est nécessaire chez des épileptiques, il faut les administrer sous couvert de barbituriques (6).

c) - MANIFESTATIONS PSYCHIQUES /

HELMCHEN et HIPPIUS (22) ont décrit une forme psychique du syndrome neuroleptique.

Les formes les plus spectaculaires et à la fois les plus graves sont les réactions de type exogène aigu. Il s'agit le plus souvent de confusions mentales qui ne persistent que quelques heures, mais elles peuvent aussi se dérouler en empruntant le tableau complet d'un délire qui peut évoluer vers une issue fatale. Ces manifestations aiguës ne surviennent en général que lorsque l'on adminis-

re des doses très fortes, ou après une augmentation rapide de la posologie dès le début du traitement ; ou lorsqu'une thérapeutique à dose élevée est brusquement interrompue. Dans le groupe des neuroleptiques, ce sont des médicaments, tels que la thioridazine, la pécazine, la chlorpromazine, le chlorprothixène qui provoquent, à l'occasion, des délires.

Les neuroleptiques puissants tels que les butyrophénones (halopéridol) ne provoquent pas de décompensations délirantes aiguës. Ce risque d'une décompensation délirante au cours de la chimiothérapie psychiatrique s'accroît si les neuroleptiques sont associés à d'autres drogues agissant sur le système nerveux central. Les exemples les mieux connus en sont les associations neuroleptiques et, ou, antidépresseurs d'une part, et d'autre part, les sédatifs et les hypnotiques.

Outre ces délires aigus riches en symptômes et s'accompagnant de manifestations motrices extensives, il faut compter certains syndromes confusionnels avec troubles amnésiques qui s'installent à plus bas bruit. Dans ce cas la symptomatologie prend tous les aspects possibles entre les confusions isolées limitées dans le temps, et le tableau complet du syndrome de Korsakov. Il faut noter que ces syndromes confusionnels sont exceptionnels chez l'enfant.

L'apparition de psychoses dépressives est assez souvent observée au cours des traitements neuroleptiques à long terme des psychoses schizophréniques (25).

Enfin, certains troubles doivent être interprétés comme des troubles psychiques réactionnels à l'expérience de la maladie et du traitement. La gêne motrice caractéristique des neuroleptiques, une acathisie gênante, peuvent être ressenties par le malade comme un progrès de leur maladie, et devenir de ce fait la cause d'un trouble réactionnel, pouvant aboutir jusqu'au suicide.

Ainsi, outre leurs effets thérapeutiques observés, les médicaments neuroleptiques ont bien souvent des effets psychiques secondaires indésirables en thérapeutique, et que l'on néglige le plus souvent, les considérant à tort comme une aggravation de la maladie de base.

.....
: LES PRODUITS UTILISES :
.....

Toutes les manifestations que nous venons de décrire peuvent être observées avec tous les neuroleptiques.

a) Toutefois, parmi les phénothiazines, les dérivés fluorés (la fluphénazine, la trifluopérazine, la triflupromazine) sont particulièrement incisifs. Les autres produits, rappelons-le, ne mettent pas à l'abri de tels accidents.

Ainsi, CHASSAGNE et DEVAUX (10) ont observé deux frères de sept et cinq ans auxquels une dose excessive de perphénazine (Trifilan) avait été ordonnée : douze mg par jour ; très rapidement ces deux enfants présentèrent des phénomènes myalgiques du cou et des membres supérieurs, avec inoclusion de la bouche, mouvements de contorsion, impotence des membres inférieurs ; puis est survenue une dépression du centre respiratoire avec hypotonie, réflexes ostéotendineux vifs, et phénomènes de la roue dentée.

Quant au chlorprotixène (TARACTAN °) il est peu prescrit chez l'enfant. Toutefois, on trouve dans la Littérature des observations d'intoxications aiguës par ingestions accidentelles de fortes doses ; une demi-heure après l'ingestion, s'installe un coma profond avec hypotonie, aréflexie tendineuse, myosis. Un état de mal convulsif peut être observé, si la dose ingérée est forte. L'hypothermie et l'hypotension sont habituelles. La régression des troubles en quarante huit heures est la plus fréquente.

D'autres produits par contre ne donnent pratiquement jamais d'accidents ; c'est le cas de la thioridazine, de la dixyrazine ; mais il faut noter que leur activité est moindre.

La prométhazine, l'oxoméazine, l'alimémazine sont beaucoup utilisées en pédiatrie à cause de leurs propriétés hypnotiques, anti-allergiques et anti-tussives ; aux doses habituelles leur tolérance par l'enfant est bonne ; en cas de surdosage, ils peuvent déterminer un état d'agitation important avec phénomènes ataxiques, mais l'élimination des produits est rapide et les incidents de courte durée.

- b) En ce qui concerne les butyrophénones, ce sont des neuroleptiques très puissants qui trouvent chez l'enfant leurs indications en cas d'agitation psychomotrice importante. Ces produits sont en pédiatrie d'un maniement difficile car la sensibilité des enfants est extrêmement variable. Il est nécessaire de les prescrire à doses faibles puis lentement progressives. A faible dose, la somnolence apparaît fréquemment.

A dose plus forte s'installent des manifestations extrapyramidales analogues à celles observées avec les dérivés de la phénothiazine.. HENNE (23) note chez des enfants traités par l'halopéridol, l'apparition d'une hypertonie des muscles de la face et du cou, réalisant un torticolis douloureux. Il existe parfois des mouvements lents d'ouverture et de fermeture de la bouche, ou de protraction de la langue. L'hypertonie peut se généraliser avec réflexes vifs. La conscience est variable parfois obnubilée : ces manifestations sont évitées ou disparaissent avec l'administration d'anti-parkinsoniens. Parfois des accidents aigus à type de secousses cloniques localisées, ou de tremblements, nécessitent l'administration d'un dérivé de la phénothiazine. Dans l'ensemble, en deux ou trois jours, tout rentre dans l'ordre sans séquelle.

- c) Enfin, les réserpiniques ont peu d'utilisation chez les enfants. La réserpine est utilisée avec de bons résultats lors d'agitation, de mouvements désordonnés, de chorée. La tolérance est en général excellente. Il est exceptionnel que soit constatée chez l'enfant l'apparition d'un syndrome extra-pyramidal.

Le risque des associations médicamenteuses, que nous avons soulevé dans les formes psychiques, s'étend à toutes les formes du syndrome neuroleptique. Il faut bien savoir que les associations des neuroleptiques avec d'autres médicaments doivent tenir compte des interférences et des potentialisations que ces associations peuvent faire apparaître, et en cas de traitements successifs, de leur durée d'action qui pour la plupart d'entre eux se prolonge largement après l'arrêt du traitement (40).

C'est ainsi que l'association de plusieurs dérivés de la phénothiazine accroît les risques d'accidents propres à chacun d'eux.

L'association d'un neuroleptique avec un inhibiteur de la Mono Amine Oxydase est absolument proscrite, et un intervalle de dix jours doit être respecté en cas de relai d'un médicament par un autre. Si l'on n'observe pas cette règle, on s'expose au risque de survenue de crises végétatives menaçantes avec des syndromes stuporeux et comateux pouvant être d'issue fatale.

Il faut prendre garde également à l'association avec les barbituriques qui est fréquente chez les comitiaux en raison du risque épiléptogène des phénothiazines par exemple ; la potentialisation de leurs effets ne doit pas être méconnue sous peine d'accidents graves. Il en est de même pour l'association réserpine - barbituriques ; une observation illustre ce fait (10) : une fillette de douze ans atteinte d'une forme grave de chorée, est soumise à un traitement réserpinique, ce dernier est suspendu par la famille sans raison valable ; l'agitation s'accroît alors rapidement ; un médecin appelé prescrit, sans être informé des antécédents, une dose quotidienne de barbiturique : 20 cg de butobarbital par voie rectale, l'enfant tombe rapidement dans une adynamie totale et profonde, semi-comateuse ; la suspension des barbituriques fait cesser cet état alarmant, conditionné par la potentialisation de leur effet par le traitement réserpinique encore agissant.

Disons enfin que le terrain joue un rôle particulier. Les nourrissons paraissent tout particulièrement sensibles à ces médications. Lorsque naguère les phénothiazines furent utilisées au cours des syndromes encéphaliques aigus, et au cours des neurotoxicoses du nourrisson, de nombreux incidents furent notés (9) : troubles du réflexe de déglutition avec possibilité de fausse route alimentaire, troubles du réflexe tussigène avec encombrement bronchique, hypersecrétion. En cas de cure prolongée, il n'était pas rare de voir apparaître une véritable rigidité de décérébration pouvant durer plusieurs heures, voire plusieurs jours, mais disparaissant sans séquelles. Il en est de même pour le vieillard.

Plus généralement, d'importantes variations de tolérance peuvent s'observer chez l'enfant à l'occasion de circonstances très diverses. Ainsi, chez treize enfants de 9 à 15 ans (3), débiles mentaux, caractériels, traités par des doses usuelles de dérivés phénothiaziniques ou d'Halopéridol parfaitement tolérées jusque-là, sont survenus, à l'occasion soit de processus infectieux, soit d'une intervention chirurgicale, soit d'un accident anaphylactique, soit d'une vaccination, un état de choc brutal avec collapsus périphérique, adynamie extrême et état syncopal. Au bout de quelques heures, la phase aiguë s'apaise ; mais il persiste encore pendant deux à quatre jours, une période d'asthénie avec instabilité du rythme cardiaque.

Tous ces faits prouvent qu'il est nécessaire de ne prescrire des doses de neuroleptiques que lentement progressives et réparties en plusieurs prises quotidiennes.

Il faut souligner enfin l'extrême sensibilité de certains sujets à ces médicaments : il s'agit des enfants mongoliens chez lesquels même de faibles doses peuvent provoquer une asthénie et une somnolence excessives. Il en est de même pour les psychopathes et les encéphalopathes.

On peut noter par ailleurs que les fortes doses et les traitements prolongés causent plus facilement d'accidents ; ils incitent à surveiller particulièrement la tolérance des traitements dépassant la posologie usuelle qui varie de 1/4 à 1 mgg par kilo de poids suivant le dérivé. Mais, cette notion de dose n'a qu'une valeur relative en regard de la sensibilité particulière du sujet, très variable d'un enfant à l'autre.

ETIOPATHOGENIE
DU
SYNDROME NEUROLEPTIQUE

Quelques remarques s'imposent avant d'aborder l'étude de la pathogénie des manifestations neurologiques des cures neuroleptiques.

Tout d'abord, il convient de séparer nettement les manifestations subaiguës ou chroniques des accidents aigus. Les premiers groupent l'akinésie, les troubles akinéto-hypertoniques, les tremblements, les parakinésies et les paresthésies.

Les manifestations extrapyramidales et des dyskinésies se voient au bout d'un certain temps d'évolution. Les accidents aigus sont eux, représentés par les accès dyskinéto-hypertoniques et les crises oculogyres. Si le problème pathogénique est le même dans la recherche des structures qui sont en jeu, il est différent pour expliquer leur mécanisme.

Il faut rappeler d'autre part quelques traits essentiels :

- 1) - L'impossibilité de prévoir l'apparition de ces manifestations aussi bien chroniques qu'aiguës ;
- 2) - L'absence de rapport rigoureux entre leur apparition et leur intensité d'une part, et la durée et l'importance de la posologie d'autre part ;
- 3) - La plus grande fréquence des accidents aigus avec le groupe des phénothiazines ;
- 4) - La similitude clinique entre les accidents des dérivés du rauwolfia et ceux observés avec les autres neuroleptiques ;
- 5) - La rareté enfin de reproduction des accidents aigus.

Nous étudierons successivement, le classement nosologique des manifestations observées, les données fournies par l'électro-encéphalogramme, les résultats de l'électro-myogramme, le siège probable des perturbations fonctionnelles contrales, le mécanisme enfin de déclenchement des manifestations aiguës et chroniques.

CLASSEMENT NOSOLOGIQUE

Il s'agit bien sûr d'accidents de nature extrapyramidale, accidents "parkinsonoïdes" ou "pseudo-parkinsoniens". Il n'y a guère de différence entre eux et le syndrome parkinsonien.

Pourtant, l'expérimentation animale reproduit rarement la sémiologie parkinsonienne vraie, mais plutôt des manifestations cataleptiques ou catatoniques variant suivant l'espèce, la drogue et la dose. Aussi se demande-t-on s'il ne s'agit pas de signes de la série catatonique (1). Il semble préférable de conclure que les troubles moteurs catatoniques et parkinsoniens ne seraient séparés que par un degré d'intensité. Quant aux manifestations hystériformes observées en clinique, il faut les intégrer dans la pathologie extrapyramidale.

DONNEES FOURNIES PAR L' E.E.G. :

Avec les résérpiniques et les phénothiazines, TERZIAN (49) a observé des effets inhibiteurs, à savoir, un tracé de "pré-sommeil" avec disparition des rythmes rapides, apparition de rythmes lents, et en fuseaux. Il y a donc dépression de l'activité spontanée des formations réticulées du tronc cérébral ; et diminution de la réponse de ces formations aux afférences sensorielles et nociceptives. Quant à l'action stimulante de la chlorpromazine sur l'épilepsie, elle est à retenir. En effet, l'action des neuroleptiques sur la vigilance qu'ils inhibent, peut expliquer cette action stimulante sur l'épilepsie, par suppression de l'action désynchronisante des afférences sensorielles sur les décharges corticales.

Des recherches ont été faites par MILETTO et Coll.
(38), qui ont montré l'apparition de fréquences de 7 à 10 par seconde,
avec parfois des bouffées très riches ; les tracés sont donc superpo-
sables à ceux observés dans la maladie de Parkinson.

.....
: SIEGE PROBABLE DES PERTURBATIONS FONCTIONNELLES CENTRALES :
.....

Les drogues neuroleptiques agissent très certainement
sur les formations extrapyramidales, à savoir : le pallidum, le locus
niger et le cortex. L'analogie avec la maladie de Parkinson donne corps
à cette hypothèse. Les manifestations dyskinéto-hypertoniques correspon-
dent à une incitation élective portant sur les noyaux bulbo-protubéran-
tiels et dont l'origine est probablement réticulaire. A l'aide de micro-
électrodes, on a en effet montré que les excitations limitées de la
réticulée peuvent provoquer entre autre, des déviations de la tête et
du cou, des déviations dans le plan sagittal, horizontal et frontal,
avec mouvements de torsion ou de rotation. La stimulation du noyau
~~amygdalien~~ peut provoquer des manifestations de lapage, de mastication,
parfois même de clonies des mâchoires. Les accès oculogyres corres-
pondent à une perturbation supra-nucléaire de la fonction oculo-motrice
et de la régulation strio-oculo-motrice.

D'autre part, la localisation élective mésencéphalo-
pédonculaire des lésions de l'encéphalite, apporte une justification
intéressante aux travaux de TETRIAKOFF sur la maladie de Parkinson ;
et le syndrome parkinsonien encéphalitique représente une confirmation
clinique tout-à-fait frappante de ce rapprochement. Ceci amène tout
naturellement à penser que le point d'impact des neuroleptiques, serait
bien les noyaux bulbo-protubérantiels et les formations extrapyrida-
les à savoir : pallidum, locusniger. ESCOUROLLE et RECONDO (18) étudient
précisément les lésions anatomiques observées dans les syndromes par-
kinsoniens post-encéphalitiques ainsi que dans les diverses affections
dégénératives, pouvant comporter une symptomatologie parkinsonienne :

Les altérations des formations pigmentées du tronc cérébral, et notamment du locus niger, paraissent en raison de leur constance, jouer un rôle physiopathologique de premier plan. Ces faits sont en accord avec certaines données expérimentales, en particulier celles de STERN en 1966 chez le singe, et surtout celles de POIRIER et Coll. qui relèvent une déplétion des catecholamines au niveau du striatum après interruption des voies nigro-striées chez l'animal. Ils concordent également avec les conséquences des atteintes unilatérales du locus niger en pathologie humaine, dont l'observation classique du tuberculome pédonculaire rapporté par BLOCK et MARINESCO constitue le premier exemple historique (18).

Quant à l'atteinte de la substance réticulée du tronc cérébral, elle peut parfois réaliser une véritable atrophie de la calotte protubérantielle visible parfois macroscopiquement, et s'accompagnant d'une disparition neuronale importante avec gliose.

Enfin, l'atteinte des noyaux gris de la base, s'accompagne elle aussi le plus souvent de gliose et de perte neuronale à ce niveau (18).

PATHOGENIE DES MANIFESTATIONS AIGUES

Tous les neuroleptiques peuvent être responsables d'accidents aigus tels que nous les avons décrits dans nos observations. Les butyrophénones et les phénothiazines les entraînent avec prédilection.

Quelques remarques sur les produits utilisés et la posologie employée sont à noter.

Tout d'abord, il est curieux de constater que certains malades feront des accidents avec un neuroleptique alors qu'ils en supporteront parfaitement un autre. C'est ainsi par exemple que Michel, Observation n° 4, avait pris sans incident de la fluphénazine et de l'acépromazine avant de faire des ennuis avec une butyrophénone. D'autre part, SIGWALD et Coll. (46), signalent que dans certains cas, le produit incriminé pourrait être repris sans problème par la suite.

Il convient également d'insister sur le fait que ces manifestations dyskinétiques aiguës, ne sont pas des accidents d'accumulation ; elles apparaissent en début de traitement indépendamment de la dose administrée. La durée moyenne de prise thérapeutique chez nos malades était de quatre jours seulement. En ce qui concerne la posologie, les doses étaient fortes dans quatre cas (Observations 2, 5, 8 et 9), faibles dans deux autres (Observations 6 et 7), elles n'ont pu être précisées dans trois cas, mais en l'absence de somnolence, on peut penser qu'elles n'étaient pas très importantes.

GIRAUD et Coll. (54) pour leur part, estiment que les accidents seraient plus fréquents pour une posologie élevée, opinion opposée à celle de GAYRAL (8) qui conseille de donner des doses assez fortes d'emblée, pour les éviter.

En réalité, il semblerait qu'il n'y ait aucun lien absolu entre l'apparition, l'acuité et la durée des accidents aigus, et la posologie ou l'ancienneté du traitement.

Certains Auteurs ont assimilé ces accidents aigus aux crises oculogyres de la maladie de Parkinson ; mais ceci ne fournit pas d'explication réelle.

Tout se passe semble-t-il comme si certaines structures régulatrices libéraient brutalement une activation du tonus dans certains territoires électifs ; la substance réticulée doit être le point de départ de ce dérèglement.

.....
: PATHOGENIE DES MANIFESTATIONS CHRONIQUES :
.....

Ainsi que l'explique Mademoiselle MORDRET (39), l'akinesie et la bradykinésie peuvent s'expliquer par l'inhibition de la substance réticulée activatrice. Les travaux de HIEBEL et Coll. (24) réalisés avec la chlorpromazine, ont précisé également que cette drogue avait une action inhibitrice sur la substance réticulée activatrice, avec diminution du tonus ; en même temps que les afférences sensitivo-sensorielles étaient réduites, et qu'il y avait un effet anti-adrénergique. Cette action inhibitrice sur l'activité corticale est con-

firmée par l'électro-encéphalogramme, avec la disparition des rythmes rapides, la réduction de la réaction d'éveil aux stimulations sensorielles et nociceptives, ainsi qu'à l'injection d'adrénaline.

Pour LEHMANN (31), il y a une véritable "mésencéphalotomie".

TERZIAN (49), expérimentant la réserpine, pense que l'effet inhibiteur correspond à une action excitatrice sur le système réticulé thalamique, dont l'activité descendante provoque un arrêt moteur, de l'adynamie, et un comportement global de type "sommeil". Cependant TERZIAN note l'opposition et l'alternance d'effets activateurs et d'effets inhibiteurs. RINALDI (42) a trouvé d'autre part que chez l'animal, la réserpine avait une action excitatrice sur la réticulée ascendante, alors que la chlorpromazine avait un effet dépresseur ; mais cette dualité d'action n'a pas été observée chez l'homme.

Quant à l'hypertonie pseudo-parkinsonienne et au syndrome akinéto-hypertonique, comment peut-on les expliquer ? On pourrait penser qu'il y a alternance d'effets inhibiteurs et activateurs comme l'a montré TERZIAN avec la réserpine (49), et que cet aspect clinique correspondrait à une action excitatrice du système réticulé activateur.

LEHMANN (31) étudiant la chlorpromazine pense qu'il y aurait d'abord imprégnation des centres sous-corticaux, mais que l'atteinte ultérieure des fonctions corticales, et tout particulièrement des aires suppressives du cortex, pourrait faire apparaître l'hypertonie.

Une autre interprétation met en jeu le système gamma. On sait que grâce à la stéréotaxie humaine, la stimulation de certaines structures bulbo-mésencéphaliques, exerce une action sélective sur le moto-neurone d'origine des fibres gamma. La substance réticulée n'agirait sur la motricité qu'en passant par le système gamma., la stimulation des fibres gamma provoquant la décharge des éléments sensoriels et proprioceptifs des faisceaux neuro-musculaires, ce qui accuserait le réflexe myotatique.

En conclusion, on peut noter que les hypothèses pathogéniques des manifestations neurologiques, au cours de traitements par les neuroleptiques, sont nombreuses et parfois même contradictoires. Il reste donc encore beaucoup à faire pour élucider cette pathogénie du syndrome neuroleptique.

D'autre part, l'atténuation et l'amélioration des accidents neurologiques des neuroleptiques par les phénothiazines elles-mêmes, compliquent encore le problème, puisque des corps voisins des drogues responsables, sont susceptibles d'améliorer ou de faire disparaître les conséquences neurologiques qu'elles ont pu entraîner. Ainsi SIGWALD et BOUTTIER (46) ont observé un effet suspensif des phénothiazines sur l'hypertonie et le tremblement, avec accentuation de la passivité. Il s'agit d'effets passagers mais pratiquement constants ; la symptomatologie extrapyramidale des neuroleptiques, ne correspond-elle pas alors au dysfonctionnement de la substance réticulée, qui normalement déprime ou induit le tonus ?, dysfonctionnement causé par une sorte de réaction de surcompensation à l'habituelle action dépressive des neuroleptiques ? Bien des inconnues persistent encore !

THERAPEUTIQUE

Le traitement du syndrome neuroleptique est simple, il se résume essentiellement aux anti-parkinsoniens. A l'heure actuelle, l'activité extrapyramidale est considérée par certains, comme inséparable de l'activité anti-psychotique (DELAY et DENIKER (16)). On se doit toutefois d'en minimiser les effets.

Les anti-parkinsoniens classiques, et tout particulièrement le trihexyphénidyle (ARTANE °), donnent souvent de bons résultats sur les éléments proprement parkinsoniens et parfois aussi sur l'acathisie, les impatiences... Par contre, ils ne peuvent rien sur les dyskinésies complexes de la bouche et des membres inférieurs. Les anti-parkinsoniens nouveaux, et notamment l'amantadine, n'ont pas encore été essayés, mais mériteraient de l'être, car seuls jusqu'à présent, ils se sont montrés capables de réduire le syndrome akinétique, qui est le plus souvent péniblement ressenti par les malades. D'autres thérapeutiques ont été proposées, essentiellement dans les manifestations dyskinéto-hypertoniques aiguës, telles des phénothiazines : DIPARCOL° ; des barbituriques : EUNOCTAL° ; et bien d'autres encore comme le BECILAN° , la caféine, le PHENERGAN° ; tous avec plus ou moins de succès.

Toutefois, le meilleur et le plus sûr traitement est la seule suspension de l'administration du médicament, ce qui suffit à faire disparaître les symptômes en quelques heures ou en quelques jours ; toutes nos observations le prouvent. Parallèlement, la persuasion et les paroles rassurantes améliorent le malade et calment son anxiété : la psychothérapie est donc un appoint non négligeable au traitement du syndrome neuroleptique.

Il convient aussi de noter, qu'il y a intérêt à isoler le malade. Nous avons remarqué en effet dans plusieurs de nos observations, que diverses excitations pouvaient favoriser la survenue des

crises extrapyramidales.

La diversité et la non spécificité d'un tel traitement, signifient bien l'ignorance que l'on a de la physiopathologie de ce syndrome ; peut-être que lorsque cette dernière sera bien élucidée, le traitement s'en trouvera précisé !

-:-:-:-:-

CONCLUSIONS

Tels sont les accidents que l'on peut observer au cours des traitements par les neuroleptiques.

- a) - LE SYNDROME dit "PSEUDO-PARKINSONNIEN" avec adynamie, rigidité, tremblements, est la rançon de la plupart des traitements prolongés à forte dose. Il bénéficie d'un traitement par des anti-parkinsoniens, et cède habituellement à l'arrêt des neuroleptiques.

- b) - LE SYNDROME DYSKINETO-HYPERTONIQUE AIGU que nous avons observé chez nos petits malades, peut survenir, à l'opposé, indépendamment de la posologie et de l'ancienneté du traitement. Aucune thérapeutique efficace n'est connue actuellement, mais la simple abstention thérapeutique amène la disparition des troubles en quelques heures ou jours.

- c) - En ce qui concerne les ACCIDENTS DYSKINETO-HYPERTONIQUES SUBAIGUS OU CHRONIQUES, ils ne s'observent qu'exceptionnellement, lors de cures prolongées, mais nous avons vu qu'ils sont beaucoup plus inquiétants car ils ne rétrocedent pas nécessairement (Observation n° 20)

Quant à la fréquence des accidents observés, elle n'est pas la même pour ces trois types de symptômes : les accidents dyskinéto-hypertoniques étant en effet très rares, compte-tenu de l'importance de l'utilisation de ces drogues.

Il faut par ailleurs reconnaître que dans la plupart des cas où l'on a des ennuis, les indications n'étaient pas formelles, et, sauf exception, ces drogues sont remarquablement tolérées chez les psychopathes et les encéphalopathes.

Dans toutes nos observations, nous avons vu que le simple arrêt thérapeutique suffit à tout faire rentrer dans l'ordre, et que pour spectaculaires qu'elles soient, ces manifestations ne sont pas graves. SIGWALD (46) toutefois, cite le cas du malade de MASSONAT qui dû être trachéotomisé, et d'un autre malade dont les symptômes ne cédèrent qu'à l'anesthésie qui précédait là encore la trachéotomie.

Il serait injustifié de retenir de l'exposé, qu'il s'agit de médicaments trop dangereux pour être fréquemment prescrits. En réalité, tout traitement actif présente des risques, l'important est d'en limiter la prescription aux cas où leur utilité est indiscutable, et où leurs effets peuvent être facilement surveillés. En étendre abusivement les indications, c'est courir le risque d'accidents majeurs, toujours désagréables, pour une efficacité thérapeutique souvent plus hypothétique que réelle...

Enfin, sur le plan pratique, il est essentiel de bien connaître l'existence de ces manifestations neurologiques, afin d'en faire rapidement le diagnostic : devant toute manifestation dyskinétohypertonique ou pseudo-parkinsonienne, il faut en effet penser à un accident neuroleptique éventuel, de façon systématique ; ainsi une attitude thérapeutique rapide pourra être instituée, entraînant la disparition des troubles.

BIBLIOGRAPHIE

BARUK (H)

La Catatonie Expérimentale par la Chlorpromazine. La Posologie et la méthode d'administration la plus efficace en thérapeutique Psychiatrique.

Encephale 1956 -45-4 pp. 474-476

BLEVLIER (M.)

Comparaison entre les effets de la Chlorpromazine et la Réserpine en Psychiatrie.

Encephale 1956 -45-4 pp. 334-338

BRAUNER (F.)

Observations sur la tolérance des Neuroleptiques chez des Enfants déficients mentaux.

Encephale 1964 - 53 pp. 215

BROUSSOLLE (P.) et OUBOR (P.)

Premier bilan des effets cliniques d'un nouveau Neuroleptique.

Congrès des Aliénés de Langue Française: Bordeaux Août-Sept. 1956.

Edit. Masson Paris pp. 482-490

BROUSSOLLE (R.) et ROSIER (Y.)

Evolution des Symptômes Neurologiques dûs aux Neuroleptiques.

Ann. Med. Psychol. 1959 - 117-1 pp. 140-160

BUISSON (M.) COLLIER (G.) ARMAND-LAROCHE (J.L.)

A propos de crises convulsives survenues au cours de traitements par le Tartrate d'Alimemazine ou Théralène.

Ann. Med. Psychol. 1962-1- p.775

CASTAIGNE (P.) LAPRESLE (J.) et CHAIN (F.)

Dyskinésie complexe persistante secondaire à un traitement Neuroleptique.

Revue Neurologique Mars 1969 120-3 p.215

CAYRAL (L.) ROBERT et TURNIN (J.)

Crises oculogyres du syndrome dyslémétique des Médicaments Neuroleptiques.

Revue d'Oto-Neuro-Ophtalmologie 1962 -34-3 pp. 173-174

CHASSAGNE (P.)

Accidents de la Chimiothérapie en Thérapeutique Pédiatrique.

Rapport au XIX^e Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française. Paris 1963.

CHASSAGNE (P.) et DEVAUX (J.P.)

Tolérance et risques de certains médicaments psycho-neurotropes en thérapeutique pédiatrique.

"Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris" 1965 116-5 pp. 495-505

CRANE (C.E.) et PAULSON (C.)

Involuntary movements in a sample of chronic mental patients and their relation to the treatment with neuroleptics.

"Int.J.Neuropsychiat. 1967 -3- pp. 286.291.

de BOUCAUD (P.) et FOURNIAL (P.)

Etats Parkinsoniens apparus au cours de traitements à la Chlorpromazine.

J.de Médecine de Bordeaux 1954. 131-9- pp. 881-886

DELAITRE (R.) FOSSEY (F.) PASQUIER (CH.) CROSIEUX (M.F.)

Accidents aigus des Neuroleptiques chez les Enfants.

Le Pédiatre 1970. 33- pp. 411-425

DELAY (J.)

A propos de la Communication de M.M. MAHOUDEAU-DUBRIZAY-et-CORKRET intitulée:

"Syndrome pseudo-tétanique transitoire consécutif à l'absorption d'un dérivé de la Phénothiazine"

Soc. Med. Hôpitaux de Paris 1957

dans la Presse Médicale 1957 -65-14- pp.301.

DELAY (J.) et DENIKER (P.)

Trente huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 R.P.

Cinquantième Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française. Luxembourg Juillet 1952.

Masson Edit. pp. 497-502

DELAY (J.) DENIKER (P.) CREEN (A.) et MORORET (M.Y.)

Le Syndrome excito-moteur provoqué par des médicaments Neuroleptiques.

Presse Médicale 1957 -65-79- pp. 1771-1774.

DOUSSINET (P.) d'ALTEROCHE (B.) SOUCACHET (P.)

Douze observations d'accidents comitiaux survenus chez des malades mentaux en traitement à la Chlorpromazine.

Congrès des Aliénés et Neuro. Langue Française de Bordeaux 1956. Masson Edit. pp. 861-866.

ESCOUROLLE (R.) RECONDO (J.) et GRAY (F.)

Etude anatomopathologique des syndrômes Parkinsoniens.
Quatrième Symposium de Bel-Air Sept70 Genève.

EY (H.) FAURE (H.) et RAPPARD (Ph.)

Les réactions d'intolérance viv à vis de la Chlorpromazine
Encephale 1956 -45-4- pp. 790-796

FREY et Collaborateurs.

Crises oculogyres au cours de traitements successifs par la
Résérpine et par la Chlorpromazine.
Ann. Med. Psychol. 1957 -115-3- pp. 515-519

HELMCHEN (H.)

Episodes délirants au cours des traitements psychiatriques mé-
dicamenteux.
Archives Psychiatriques 1961-202- pp. 395-411.

HELMCHEN (H.) et HIPPIUS (H.)

Les effets psychiques secondaires réversibles des médicaments
psychotropes.
La Revue de Médecine Avril 1967-11- pp.559-564.

HENNE (M.) TORREL (M.) HENNE (S.)

Action sédatrice de l'Halopéridol sur les excitations rebelles d'
Enfants difficiles.
Cinquante neuvième Congrès Psychol. et Neurol. de
Langue Française. Montpellier 1961.

HIEBEL (C.) BONVALLET (M.) et DELL(P.)

Action de la Chlorpromazine au niveau du système nerveux central
Semaine des Hôpitaux 1954-30-37- pp. 2345-2353.

HIPPIUS (H.) et SELBACH (H.)

A propos du traitement médicamenteux prolongé dans les Psychoses.
Méd. Exp. 1961-5- pp. 298-305

LABHARDT (F.)

Technik neber Scheinungen und Komplikationen des Largactiltherapie
Largactil Symposium: Basel 1953 November
Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie
1953-73-1 et 2- pp. 309-338

LAPLANE (D.) et DORDAIN (C.)

Les syndrômes extra-pyramidaux thérapeutiques.
Revue du Praticien Déc.1970-32 pp. 5223-5228.

LAUNAY (S.) et DESPATURE (M.)

Syndrômes psycho-moteurs et extra-pyramidaux au cours des traitements prolongés par la Chlorpromazine.
Ann. Medico.Psych. 1956 -114-2- pp. 340-344

LASSALLE (F.) et Collaborateurs.

Dystonie d'attitude chez des malades traités par la Chlorpromazine.
Ann. Medico.Psych. 1957 -115-5- pp. 919-922.

LEHMANN (H.E.)

Therapeutic results with Chlorpromazine in psychiatric conditions.
Canada Med.Assoc. 1955 -72-2- pp. 91-99.

LEHMANN (H.E.) et HANRAHAN (C.E.)

Chlorpromazine neww inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states.
Archiv. of Neur. Psychiatry.
Chicago 1954 -71-2- pp. 227-237.

LEROY (C.) et SIGWALD (J.)

Les myoclonies et épilepsies apparaissant chez certains malades au cours de l'administration de la Chlorpromazine.
Encephale 1956 -45-4- pp. 904-909.

LETAILLEUR (M.) MORIN (L.) et DEMAY (J.)

Syndrômes d'allure extrapyramidale: crises oculogyres et Chlorpromazine.
Ann. Med. Psychol. 1955 -113-4- pp. 639-645.

LETAILLEUR (M.) MORIN (L.) et MONNERIE (R.)

Syndrômes transitoires pseudo-parkinsoniens provoqués par la Chlorpromazine.
Encephale 1956 -45-4- pp. 1106-1109.

MARIE (P.) et LEVY (C.)

Le Syndrôme excito-moteur de l'encéphalite épidémique.
Revue Neurologique 1920 -36-6-

MARINESCO (C.) et DRACUANESCO (S.)

Forme nouvelle de maladie familiale d'origine extra-pyramidale caractérisée par des crises paroxystiques d'hypertonie: ses

rapports avec l'Hystérie.
Revue Neurologique 1929 -1-275.

MARINESCO(C.) RADOVICI (A.) et DRACUANESCO (S.)

Accès paroxystiques de déviation conjuguée de la tête et des yeux au cours du parkinsonisme post-encéphalitique.
Revue Neurologique 1925-44-1- pp. 148-149

MILETTO (C.) VALLADE (L.) HUGONENQ (H.) et BARRABINO (J.H.)

Contribution à l'Etude des effets électro-encéphalographiques et électro-myographiques obtenus par la prochlorperazine.
Cinquante cinquième Congrès des Med. Aliénistes et Neurol.
Lyon 1957 Masson Edit. pp.959-961

MORDRET (M.Y.)

Contribution à l'étude des syndrômes extra-pyramidaux et psychomoteurs engendrés par les Neuroleptiques.
Thèse de Paris 1957.

MORTON et GORE (N.)

Combined tranquilisation in the treatment of adolescent exhibiting the schizophrenic syndrome.
S.of.Ment. Subnormality 1964 -10- p. 53

QUILICHINI (F.) et ROLLET (M.)

A propos des accidents dûs à la prochlorperazine: 3 observations.
Thérapie 1958 -13-4- pp. 572-576.

RINALDI (F.) et HIMWICH (H.E.)

A comparison of effects of Reserpine and some barbiturates on the electrical activity of cortical and subcortical structures of the brain of rabbits.
Ann.N.Y. Acc.Science 1955 -61-1- pp.27-35.

SATONNET (M.)

Deux ans d'études sur la Propériciazine en neuro-psychiatrie infantile.
Thèse -PARIS- Faculté de Médecine 1967 N°1005

SCHMIDT (W.R.) et JARCHO (L.W.)

Persistent dyskinesia following phenothiazine therapy.
Arch.of.Neurol. 1966-14-4- pp. 369-377.

SICARD (A.)

Acathisie et Tasikinésie.

La Presse Médicale 1923 -31-23- pp. 265-266.

SIGWALD (J.) BOUTTIER (D.) et COURVOISIER (S.)

Les accidents neurologiques des médications Neuroleptiques.
Revue Neurologique 1959 -100-6- pp. 553-595.

SIGWALD (J.) BOUTTIER (D.) RAYMONDEAU (CL.) et PIOT (CL.)

Quatre cas de dyskinésies facio-bucco-linguo-masticatrice à évolution prolongée secondaire à un traitement par les neuroleptiques.
Revue Neurologique 1959 -100-6- pp. 751-755.

STECK (H.)

Le syndrome extra-pyramidal et diencéphalique au cours des traitements par la Chlorpromazine.
Ann. Med. Psychol. 1954 -112-5- pp. 737-743.

TERZIAN (H.)

Etude de l'action du Largactil sur l'activité électrique cérébrale.
Revue Neurologique 1954 -91-6- pp. 445-453.
Etude Expérimentale de l'action de la Réserpine sur les structures nerveuses centrales.
Encéphale 1956 -45-4- pp. 835-842.

TESCOLA (F.)

Réaction de type pseudo-tétanique chez un Enfant intoxiqué par la Prochlorpérazine.
Minerva Pediatrica Novembre 1963 -15-1309.

THIEBAUX (R.) GERARDIN (J.B.) et ROUSSEAU (G.)

Les incidents dus à la Réserpine: fréquente apparition de signes extra-pyramidaux.
Ann. Med. Psychol. 1956 -114-1- p.98

THIEBAUX (R.) THIEBAUX (M.) BOYER (R.) LEBORGNE (F.) et KIFFEL (M.)

Note sur l'apparition des troubles extra-pyramidaux au cours du traitement par le 4560 R.P.
Ann. Med. Psychol. 1954 -112-5- p. 732.

WILLEMIN-CLOG (L.) et MENUT (G.)

La Thioproperazine dans le traitement de la chorée de Sydenham.
Pédiatrie 1962 -17- p. 621.

GIRAUD (C.) LATOUR (H.) LEVY (A.) PUECH (P.) et SIMON (L.)

Incidents excito-moteurs du traitement par la Prochlorpérazine.
Montpellier Medical 1969 -55-1- pp. 117-119.

